FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

N° 1003

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Marie, Aline DROUIN née LETELLIER
le 25 août 1931 à Val Saint Père (Manche)
Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE _____

LE GLUCOSE-6-PHOSPHATE EN REANIMATION

Président : Monsieur G. VOURCH, Professeur

EDITIONS A G E M P 40 RUE PASCAL PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534910_0029

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1967 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Marie, Aline DROUIN née LETELLIER
le 25 août 1931 à Val Saint Père (Manche)
Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE _____

LE GLUCOSE-6-PHOSPHATE EN REANIMATION

Président : Monsieur G. VOURCH, Professeur

EDITIONS A G E M P 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.
1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	**M. LENA (J.)**
Conseiller administratif	**Mlle CHAINTREUIL (G.)**
Conservateur en Chef de la Bibliothèque **Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine**	**M. le Docteur HAHN (A.)**
Conservateurs	**Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)**
Bibliothécaires	**Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)**

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considerees comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur G. VOURCH

Il m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury.

Avec ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé HUGUENARD

Instigateur de ce travail.

Ayant eu la chance d'être une de vos élèves, je veux vous redire toute mon admiration. J'ai pu apprécier la qualité et la clarté de votre enseignement, votre dévouement sans limite près de vos malades, votre dynamisme si communicatif.

Je vous prie de trouver ici l'expression de mon respectueux attachement.

A Madame le Professeur Agrégé PLOUVIER DELAHAYE

Vous m'avez accueillie un an dans votre service avec bienveillance et compréhension, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements.

A Mes Maitres dans les Hôpitaux

Externat de Paris

Monsieur le Professeur GOSSET

Monsieur le Professeur KOURILSKY

Monsieur le Professeur GAULTIER

Monsieur le Docteur MATHIVAT

Monsieur le Professeur DEROT

Monsieur le Professeur HUGUIER

SES DEVOUES ANESTHESISTES :

Mesdames les Docteurs PFEIFFER, MORISSOT, GUIOLLE

Monsieur le Professeur Agrégé CARA,

j'ai été très fière d'être accueillie au sein de votre équipe mobile de Réanimation.

Je vous remercie de m'avoir appris les gestes essentiels de la Réanimation.

Croyez à l'expression de mon profond respect

Monsieur le Professeur Agrégé JOLIS

Qu'il trouve ici toute ma gratitude

A tous mes collègues de l'équipe mobile de réanimation.

AUX LABORATOIRES LABAZ

qui ont aimablement mis à notre disposition les produits nécessaires à notre expérimentation, ainsi que leur bibliographie et leurs services.

Nous les en remercions.

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie medicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considerees comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur G. VOURCH

Il m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury.

Avec ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé HUGUENARD

Instigateur de ce travail.

Ayant eu la chance d'être une de vos élèves, je veux vous redire toute mon admiration. J'ai pu apprécier la qualité et la clarté de votre enseignement, votre dévouement sans limite près de vos malades, votre dynamisme si communicatif.

Je vous prie de trouver ici l'expression de mon respectueux attachement.

A Madame le Professeur Agrégé PLOUVIER DELAHAYE

Vous m'avez accueillie un an dans votre service avec bienveillance et compréhension, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements.

A Mes Maitres dans les Hôpitaux

Externat de Paris

Monsieur le Professeur GOSSET

Monsieur le Professeur KOURILSKY

Monsieur le Professeur GAULTIER

Monsieur le Docteur MATHIVAT

Monsieur le Professeur DEROT

Monsieur le Professeur HUGUIER

SES DEVOUES ANESTHESISTES :

Mesdames les Docteurs PFEIFFER, MORISSOT, GUIOLLE

Monsieur le Professeur Agrégé CARA,

j'ai été très fière d'être accueillie au sein de votre équipe mobile de Réanimation.

Je vous remercie de m'avoir appris les gestes essentiels de la Réanimation.

Croyez à l'expression de mon profond respect

Monsieur le Professeur Agrégé JOLIS

Qu'il trouve ici toute ma gratitude

A tous mes collègues de l'équipe mobile de réanimation.

AUX LABORATOIRES LABAZ

qui ont aimablement mis à notre disposition les produits nécessaires à notre expérimentation, ainsi que leur bibliographie et leurs services.

Nous les en remercions.

SOMMAIRE

INTRODUCTION : Intérêt des hydrates non-insulinodépendants.

CHAPITRE 1er : Rôle de l'insuline et du glucose 6-phosphate dans l'organisme.

I - Rôle de l'insuline

II - Métabolisme du glucose-6-phosphate

III - Rôle du glucose 6-phosphate en physiologie

CHAPITRE II : Notions physicochimiques et pharmacologiques concernant le glucose 6-phosphate acide de sodium.

A - Propriétés analytiques

B - Propriétés pharmacologiques

C - Toxicologie

CHAPITRE III : Essais cliniques

A - En cardiologie et en réanimation chirurgicale

B - Essais personnels

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE

oOo

INTRODUCTION

INTERET DES HYDRATES DE CARBONE NON-INSULINODEPENDANTS

Existe-t-il des hydrates de carbone qui, administrés à l'homme par voie parentérale sont assimilables sans le secours de l'insuline ? - ou plus précisément - car c'est ce problème qui intéresse le réanimateur -, sans l'ADJONCTION d'insuline ?.

La question a un certain intérêt pratique, car ajouter de l'insuline aux perfusions

- complique les soins
- les rend plus onéreux,
- et surtout expose aux erreurs de dosage et aux accidents, notamment hypoglycémiques.

Bien que ce ne soit pas la règle, l'usage de solutés insulinés devrait aussi obliger le réanimateur à des contrôles fréquents de la glycémie (que simplifient, il est vrai, les microméthodes sur papier) et de préférence, à un dosage régulier de la glycosurie.

Mais telle qu'elle est posée, la question n'est pas encore assez précise, car il serait trop facile de répondre ! OUI, Tous les glucides peuvent être perfusés lentement sans l'adjonction d'insuline, puisque leur administration même fera secréter cette hormone à un rythme exactement réglé sur les besoins de l'organisme.

Il faut donc ajouter que le réanimateur cherche l'hydrate de carbone qui, administré par voie veineuse en assez grande quantité quotidienne (2000 calories au moins) - par conséquent à une assez grande vitesse - chez un sujet soumis à une agression (c'est-à-dire dans une certaine mesure "insulinoprive") et dont c'est à peu près le seul apport nutritionnel, serait entièrement métabolisé (ou au moins avec un rendement intéressant) pour fournir de l'énergie immédiatement utilisable, ou être stocké, ou aider au catabolisme lipidique ou favoriser la lipidogénèse.

Ainsi énoncé le problème devient très complexe et disons le immédiatement, ne semble pas avoir reçu de solution universellement satisfaisante.

Pour tenter de le résoudre, au moins partiellement, il nous a paru logique, d'abord de revoir à la lumière d'une étude bibliographique ce que nous savons actuellement sur le rôle de l'insuline, enfin d'en tirer quelques conclusions pratiques, en particulier basées sur notre espérience personnelle avec le glucose 6-phosphate.

o0o

CHAPITRE I

ROLE DE L'INSULINE ET DU GLUCOSE 6-PHOSPHATE DANS L'ORGANISME

I - ROLE DE L'INSULINE

L'insuline est une substance intervenant sur tous les métabolismes 'lipidique, protidique, électrolytique, glucidique (LUBETZKI, 1966), le tissu adipeux étant son principal lieu d'action.

1 - Elle favorise en effet la lipidogénèse, en orientant le métabolisme du glucose vers la glycolyse et la formation d'alphaglycérophosphate (HARPER, 1965). Mais chez l'animal pancréatectomisé l'apport de fructose-phosphate, de lactate ou de pyruvate qui peuvent se cataboliser normalement en l'absence d'insuline, permet une alimentation correcte du cycle de Krebs (BERNIER et PAUPE, 1963) donc une utilisation en principe suffisante des fragments en C2 d'origine lipidique.

2 - L'insuline joue un rôle dans la synthèse des PROTEINES à partir des amino-acides et dans le transport des amino-acides. (HARPER). Ainsi, contrairement à une opinion trop répandue chez les praticiens, c'est notamment l'ANABOLISME PROTIDIQUE (particulièrement important en réanimation "au long cours") qui est facilité par l'insuline.

3 - L'action de l'insuline sur le métabolisme des HYDRATES DE CARBONE reste néanmoins essentielle, dans la mesure où, pour des raisons didactiques, on est en droit de séparer schématiquement son activité dans le métabolisme glucidique de son influence sur le métabolisme des protides, par exemple, intimement liées.

Elle agit essentiellement au niveau du muscle et du tissu adipeux (son intervention hépatique est controversée).

a - L'action de l'insuline sur le métabolisme MUSCULAIRE du glucose a été étudiée chez l'animal dès 1925 (HEPBURN, LATCHKORD), 1926 (BEST-DALE, HOET-MAAKS), cette activité se traduit par :

- une augmentation de la consommation globale musculaire de glucose,
- l'oxydation de ce glucide en CO_2 et H_2O, ou
- sa transformation en glycogène.

b - Au niveau du tissu ADIPEUX

L'augmentation de la consommation de glucose sous l'influence de l'insuline va avec :

- une glycogénoformation,
- une synthèse d'acides gras ou de glycérol, et avec la formation de CO_2

c - Au niveau du FOIE

l'insuline agit peu, quantitativement,

- soit en diminuant la sécrétion hépatique de glucose,
- soit en augmentant la consommation hépatique de glucose,
- soit en favorisant ces deux phénomènes simultanément.

De toutes façons, le métabolisme du glucose est influencé par l'insuline A UN STADE PRECOCE, commun aux deux processus : glycogènopexie et catabolisme du glucose.

Ce stade est la phosphorylation du glucose en GLUCOSE-6-PHOSPHATE. Elle passe par deux étapes :

- le transport trans-membranaire du glucose extra-cellulaire dans le milieu intra-cellulaire.
- sa phosphorylation en glucose-6-phosphate sous l'influence de l'hexokinase, en présence d'ATP et Mg^{++}.

A - LE TRANSPORT TRANS-MEMBRANAIRE du glucose répond probablement à deux phénomènes différents :

- l'un physique, lent (une diffusion libre à travers les pores de la membrane),
- l'autre enzymatique, rapide.

Dans le premier cas, l'Insuline accroitrait la perméabilité de la membrane cellulaire à l'égard du glucose, accélérant ainsi sa vitesse de transfert (GOLDSTEIN - publication princeps de SOSKIN et LEVINE). Cette action ne serait au demeurant pas la même pour les différents oses; elle dépendrait de la configuration spatiale de leur molécule.

Il existe une hypothèse selon laquelle l'Insuline provoquerait l'ouverture de "canaux" dans la membrane cellulaire en favorisant certaines liaisons chimiques.

Dans le deuxième cas (phénomènes enzymatiques) l'insuline aiderait au fonctionnement d'un TRANSPORTEUR phosphoré (en présence de Mg^{++}),

- soit par action directe sur le transporteur au niveau de la membrane,

- soit en s'opposant à l'action inhibitrice de l'ATP sur le transporteur. Pour certains en effet (LEVINE) il existerait dans la cellule outre le "transporteur" une substance qui, sous l'influence de l'ATP formerait une association avec le transporteur, bloquant ainsi l'entrée intra-cellulaire du glucose).

B - LA PHOSPHORYLATION DU GLUCOSE en G-6-P

est sous la dépendance de l'insuline (PRICE, COLOWICK et CORI).

On sait en effet que galactose, glucose et fructose n'entrent dans les voies glycolitiques qu'après phosphorylation; celle-ci est catalysée, pour chaque sucre, par une enzyme spécifique (et l'ATP agit comme donneur de phosphate);

Ainsi,

Galactose ⟶ Galactose-1-P (avec galactokinase)

Fructose ⟶ Fructose-1-P (avec fructokinase)

Glucose ⟶ Glucose-1-P (avec glucokinase)

Or l'activité de la glucokinase est inhibée par les hormones hypophysaires et corticosurrénaliennes, (dites d'ailleurs "substances contra-insuliniques") et l'insuline lève cette inhibition (CORI, 1945-50). La réaction simplifiée que l'insuline "remet en route" est la suivante :

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{Hexokinase}} \text{Glucose-6-P} + \text{ADP}$$

Toutefois il est démontré que l'insuline agit ainsi même chez l'animal hypophysectomisé et surrénalectomisé (LUBETZKI). D'où l'intérêt de la recherche actuelle d'une substance anti-hexokinase non hormonale, qui serait peut-être le GLUCOSE-6-P lui même. Cette hypothèse (logique : on conçoit aisément que la surproduction de G-6-P freine la réaction qui le produit) a un intérêt pratique, puisque l'on dispose maintenant de G-6-P injectable. Elle montre aussi qu'en biologie rien n'est aussi simple qu'on croit. Le rôle favorisant de l'Insuline sur l'action catalytique de la glucokinase peut être expliqué (SALAS et Coll. 1963) par le fait que la synthèse de cette enzyme protéique est sous la dépendance de l'insuline.

On dit que la glycokinase du foie est une enzyme "inductible" dont la synthèse est induite directement ou indirectement par l'insuline.

EN SOMME

L'Insuline joue un rôle fondamental dans l'équilibre glucidique (c'est la seule hormone hypoglycémiante). Son action semble s'exercer principalement au moment du passage du sucre du secteur extra- au milieu intra-cellulaire. A l'intérieur de la cellule, l'Insuline, d'une façon ou d'une autre, active l'hexokinase qui contrôle la phosphorylation du glucose. Cette disponibilité accrue en glucose intracellulaire augmente la SYNTHESE et les RESERVES DE GLYCOGENE (foie et muscles) et accentue tous les stades du métabolisme intermédiaire des glucides (avec par conséquent une amélioration de l'utilisation des lipides et de l'anabolisme protéique). Il reste à savoir si cette amélioration du métabolisme intermédiaire est due à l'apport accru de glucose dans les cellules ou à une action STIMULANTE PROPRE de l'Insuline sur les différents stades de ce métabolisme. (BERNIER et PAUPE).

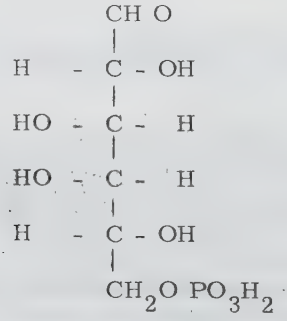
II - METABOLISME DU GLUCOSE 6-PHOSPHATE

1 - DEFINITION

Le G-6-P est l'ester phosphorique du D-Glucose (dextrose), obtenu en faisant réagir l'acide phosphorique sur la fonction alcool primaire en C_6 du D-glucose.

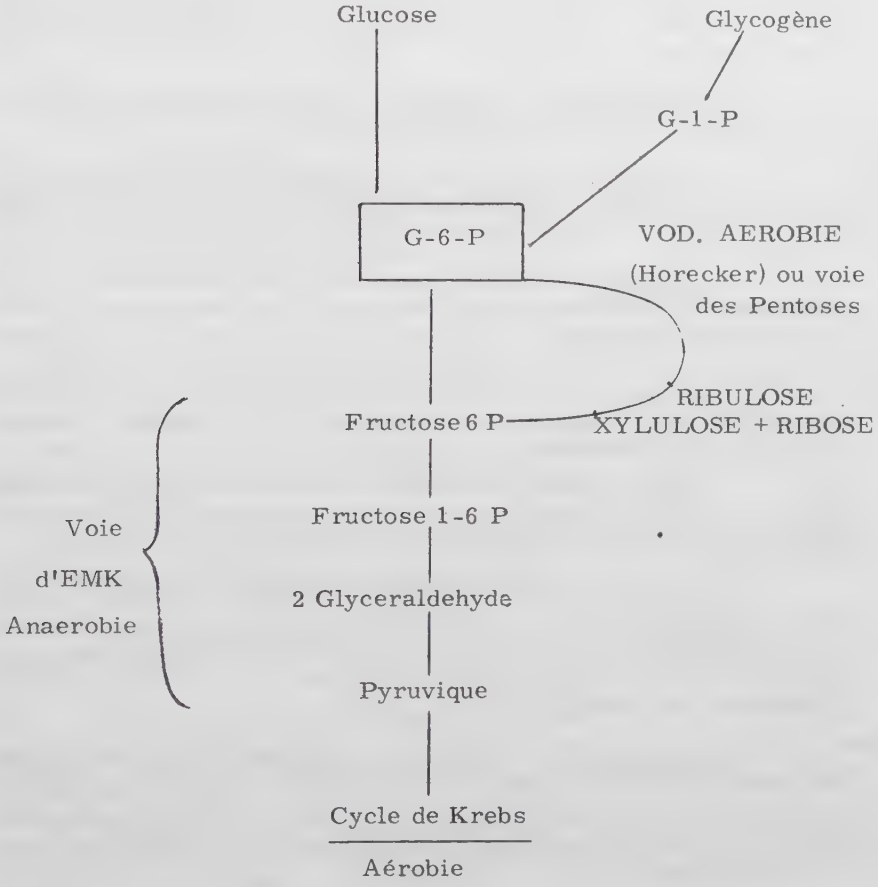
On l'appelle "ester de Robison" suivant le nom du chimiste qui l'a découvert.

La formule est la suivante :



2 - PLACE DU G-6-P DANS LE METABOLISME DES GLUCIDES

Le G-6-P est le substrat phosphorylé, placé au carrefour du métabolisme des glucides qui représente la forme métabolisable du Glucose, aboutissement des systèmes d'approvisionnement, et point de départ du catabolisme par la voie oxydative indirecte d'Embden Meyerhof Krebs, de l'anabolisme par la voie oxydative directe des pentoses (shunt de Horecker).



3 - SOURCES DU G-6 P

a - Glucose - Le Glucose du sang circulant va être utilisé au niveau des tissus et en particulier du muscle grâce à l'action de l'insuline qui lui permet de franchir les barrières membranaires. Ensuite, en présence d'ion Mg^{++}, et sous l'effet de l'hexokinase, il va emprunter du phosphore à l'adénosine-triphosphate (ATP 6 $\longrightarrow$ ADP + P + énergie) pour se transformer en Glucose-6-Phosphate.

Il s'agit là d'une réaction d'équilibre car le G-6-P est susceptible de redonner du glucose sous l'influence d'une Gluco-6-Phosphatase.

b - Glycogène - Le Glycogène est démembré par une phosphorylase qui s'attaque aux liaisons 1-4 et par une amylo-1-6 glucosidase qui débranche les liaisons 1-6 aboutissant ainsi au Glucose-1-Phosphate (ester des cori) qui va lui-même donner du G-6-P sous l'action d'une phosphoglucomutase.

La réaction G-1-P $\rightleftharpoons$ G-6 - P est réversible. Du G-1-P nous pouvons même remonter au Glycogène :

1° étape : le G-1-P en présence d'Uridinetriphosphate (UTP) et sous l'action d'une UDP pyrophosphorylase donne de l'UDP Glucose.

2° étape : l'UDPG sous l'action de deux enzymes : UDPG glycogène transférase et amylo 1-4, 1-6 transglucosidase donne de l'UDP et du Glycogène.

Le G-6-P se trouve donc sur le chemin de la glycogénolyse (glycogène vers glucose) et sur celui de la synthèse du glycogène (glucose vers glycogène).

Nous verrons plus loin qu'il constitue également un embranchement de la glycogénolyse et de la glycolyse vers des voies cataboliques sources d'énergie ou anaboliques sources d'épargne.

c - Galactose - Le galactose est phosphorylé dans la cellule hépatique puis combiné à un nucléotide pour former sous l'action d'une galactokinase l'UDP Galactose. Celui-ci est transformé par épimérisation en UDP glucose (transférase) qui s'intègre dans la glycogénèse au stade du G-1-P.

d - Fructose - Le fructose en provenance de la veine porte (ou repris de la voie oxydative directe des pentoses) est d'abord phosphorylé sur sa fonction alcool en 6 par une fructokinase qui le transforme en fructose-6-phosphate (en présence d'ATP qui fournit le phosphore).

Le F-6-P est ensuite isomerisé en Glusoce-6-Phosphate par une phosphohexose isomérase : F-6-P + Phosphohexose - isomérase $\longrightarrow$ G-6-P.

e - Acides aminés glycoformateurs - Après désamination ces acides aminés entrent dans le cycle de dégradation des glucides au niveau de l'acide pyruvique (pour l'alanine), oxaloacétique (pour l'aspartique), alpha cétoglutarique (pour le glutamique). Mais les voies du catabolisme étant réversibles en voie de synthèse suivant les besoins, ils peuvent conduire au G-6-P et au Glucose.

f - Acides aminés cétogènes - Après désamination; ils donnent des corps cétoniques qui pénètrent dans le cycle de Krebs et sont susceptibles de remonter la chaîne qui les fait passer par le G-6-P.

g - Lipides - L'hydrolyse des lipides donne du Glycérol, alcool glycoformateur qui rejoint le métabolisme glucidique, et des acides gras qui, par un mécanisme voisin de la bêta oxydation sont clivés et incorporés au niveau de l'acétyl Coenzyme A dans le cycle de Krebs où ils sont brûlés.

4 - UTILISATION DU G-6-P (Les voies métaboliques)

a - Voie d'Embden Meyerhof Krebs (EMK) - C'est la voie utilisée dans le muscle pour la production de l'énergie contractile. Elle se déroule en anaérobiose et son site est extramitochondrial jusqu'au cycle de Krebs, puis intramitochondrial.

Le G-6-P sous l'influence d'une phosphohexose isomérase donne un fructose-6-phosphate puis un fructose di-phosphate qui se scinde bientôt en deux molécules de glycéraldehyde monophosphatée (trioses). De là, on aboutit à l'acide pyruvique, nouvelle plaque tournante du métabolisme des glucides, qui produit de l'acide lactique au cours de la contraction musculaire ou qui s'oxyde lui-même complètement dans le cycle de Krebs pour donner du CO_2 et de l'H_2O.

C'est en mettant à profit les processus oxydatifs de la voie d'EMK que l'organisme réalise sa recharge en ATP indispensable au déroulement du catabolisme glucidique.

b - Voie des pentoses - C'est la voie oxydative directe qui permet l'oxydation du glucose au niveau du foie en aérobiose.

Sous l'influence d'une G-6-P déshydrogénase, le G-6-P donne l'acide 6 phosphogluconique puis des sucres en C_5 (ribulose, ribose) qui vont contribuer à des synthèses, dont celles des nucléoprotides.

Ces sucres en C5 peuvent également se scinder en Fructose-6-Phosphate et en glycéraldéhyde monophosphatée par lesquels ils s'intègrent à nouveau dans la voie d'EMK : c'est le shunt de Horecker.

5 - DETERMINATION DE L'ORIENTATION DU G-6-P (selon H. Laborit)

Le déséquilibre qui oriente le G-6-P vers :

la voie E M K : dispensatrice d'énergie

la voie des pentoses : créatrices d'épargne, résulte de l'action de l'environnement.

Si l'organisme est sollicité pour fournir un surcroît de travail ou de chaleur, il se produit une hydrolyse d'ATP pour subvenir à la dépense énergétique immédiate.

Le volume d'ATP va donc baisser au profit de l'ADP et du phosphore inorganique (Pi). Or si le rapport $\frac{(ATP)}{(ADP)\ (Pi)}$ s'abaisse l'activité métabolique s'accroît.

Elle diminue au contraire s'il s'élève.

Il y a là une régulation "en constance" (en termes de cybernétique).

Donc l'accélération des processus métaboliques oxydatifs respiratoires (cycle tricarboxylique) va entraîner une consommation accrue de pyruvate et de fragments en C_2 provenant des lipides.

A l'origine des deux voies métaboliques le G-6-P sera engagé dans la voie d'E M K et détourné de celle des pentoses.

Rôle du rapport $\frac{NADP}{NADPH_2}$

(N.A.D.P. ou nicotinamide adénine dinucléotide, autrefois appelé phosphopyridine nucléotide)

La réduction du N A D P favorise l'entrée du G-6-P dans la voie d'Embden Meyeroff, Krebs et donc augmente la libération d'énergie.

Tandis que l'oxydation du N A D P H_2 provoque une orientation du G-6-P vers la voie des pentoses.

III - ROLE DU G-6-P EN PHYSIOLOGIE

Le G-6-P placé au centre du métabolisme des glucides se trouve placé au départ des réactions qui libèrent de l'énergie aussi bien que celles qui engendrent l'épargne. Il est sur le chemin de la reconstitution du stock de glycogène.

On conçoit par conséquent le rôle capital qu'il va jouer au moment de la contraction musculaire et en particulier celle du myocarde, notamment lorsque l'hypoxie tissulaire engendre une diminution de la teneur en ATP par troubles de la phosphorylation oxydative.

Des travaux récents, avec des carbones marqués ont permis d'observer que le G-6-P :

1° - augmente la synthèse du glycogène à partir du glucose

2° - augmente la concentration de glucose dans les tissus

3° - diminue la formation d'acide lactique et la production de CO_2 à partir du glucose.

oOo

CHAPITRE II

NOTIONS PHYSICOCHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES CONCERNANT LE GLUCOSE-6-PHOSPHATE ACIDE DE SODIUM.

A - PROPRIETES ANALYTIQUES

1 - Caractères généraux des sels de l'acide glucose 6-phosphorique.

Les solutions de glucose-6-phosphates métalliques ne répondent pas aux réactions des phosphates minéraux : elles donnent les réactions de réduction de la fonction aldéhyde du glucose, notamment la réduction de la liqueur de Fehling, ce qui permet de les différencier des solutions de glucose 1-phosphate.

Les sels de glucose 6-phosphate en solution dans l'acide sulfurique normal ne sont pas hydrolysés après trois minutes de chauffage à l'ébullition (ce qui les différencie des sels du glucose 1-phosphate).

Au contraire, les sels de glucose 6-phosphate comme ceux de glucose 1-phosphate sont facilement hydrolysables en milieu alcalin.

2 - Identification

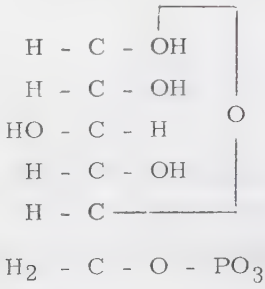
a - Radical glucose-6-phosporique

Il est mis en évidence par chromatographie en le différenciant du glucose par son Rf.

b - Ion minéral

Il est identifié par les méthodes classiques.

3 - Formule du glucose 6-phosphate acide de sodium



4 - Le glucose 6-phosphate acide de sodium se présente sous forme d'une poudre blanche, très soluble dans l'eau et pouvant contenir jusqu'à 15 % d'eau.

5 - Présentation d'utilisation

Le glucose 6-phosphate acide de sodium a été utilisé en solution à 10 % pour injection ou perfusion veineuse, en ampoules de 1 g et en flacons de 10 g.

B - ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU GLUCOSE 6-PHOSPHATE ACIDE DE SODIUM

1 - Action sur l'oreillete droite isolée du lapin. (SASSINE).

Sur l'oreillette isolée du lapin le G-6-P détermine :

- un renforcement de la force systolique
- une bradycardie progressive et durable
- une diminution du tonus diastolique
- une régulation spectaculaire du rythme sur les préparations présentant une arythmie.

2 - Action sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire du Rat, du Lapin et du Chien.

a - sur l'animal normal (coeur in situ) on note :

- une augmentation tensionnelle durable, de 20 % en moyenne
- une augmentation de la pression artérielle différentielle
- une augmentation de la force contractile
- une augmentation du rythme et de l'amplitude respiratoires.

b - au cours du choc hémorragique chez le Lapin :

La durée de survie après choc hémorragique par saignement artériel est résumée dans le tableau suivant, par comparaison avec des témoins.

Traitements	Durée de survie				
	Nombre d'animaux	Moins de 6 heures	Moins de 18 heures	Moins de 48 heures	Plus de 48 h.
G-6-P. Na 10 %	10	3	1	2	4
Glucose 6,66 % NaCl 0,96 %	8	6	1	0	1
Glucose 6,66 % Phosphate monosodique 2,4 %	7	6	1	0	0
Non traités	5	4	1	0	0

c - Etude toxicologique

1 - Toxicité aiguë, chez la Souris.

En solution à 50 %

la DL 100 est par voie veineuse ..... 2.000 mg/kg

par voie péritonéale ..... 10.000 mg/kg

et la DL 0 est par voie veineuse ..... 1.000 mg/kg

par voie péritonéale.... 8.000 mg/kg

2 - Toxicité subaiguë, chez le Rat et le Lapin, pendant 15 jours.

Des rats ont reçu des doses de G-6-PNa allant de 0,200 à 0,400 g/kg/jour en injection intrapéritonéale et des doses de 0,400 à 0,800 g/kg/jour per os.

Les Lapins ont reçu en intraveineuse 0,200 g/kg/jour.

Il n'a été noté aucune mortalité et les glycémies n'ont pas été sensiblement modifiées en comparaison avec celles des témoins.

3 - Estimation de la dose minima mortelle par voie veineuse :

Chez le lapin elle se situe aux environs de 7,83 g $\pm$ 0,41 par kg de poids

Chez le cobaye elle se situe aux environs de 7,55 g $\pm$ 0,66 par kg de poids

Chez le Rat la dose minima mortelle est aux environs de 5,84 g $\pm$ 0,23 par kg de poids

4 - Toxicité chronique, pendant 24 semaines.

Aux doses intraveineuses de 0,200 g/kg/jour et orales de 0,400 g/kg/jour chez le Lapin et aux doses intrapéritonéales de 0,200 g/kg/jour et orales de 0,400 g/kg/jour chez le rat, le glucose 6-phosphate acide de sodium a été bien toléré.

o0o

CHAPITRE III

I - LES PREMIERS TRAVAUX CLINIQUES avec le glucose 6-phosphate ont été réalisés par HUGUENARD en neurochirurgie, par FRANCOIS et coll. en cardiologie, puis par M. IMBERT dans le choc.

EN CARDIOLOGIE

Le glucose 6-phosphate intervient dans le métabolisme du myocarde et y occupe une place privilégiée :

- il permet la reconstitution du stock de glycogène,

- il fournit une énergie directement utilisable, soit vers la voie d'Embden-Meyerhoff, soit vers la voie des pentoses.

Cette place privilégiée le devient plus encore lorsqu'il existe une hypoxie tissulaire qui conduit le myocarde à utiliser un métabolisme anaérobie, ce qui est le cas dans les insuffisances cardiaques.

De plus l'action favorable de la digitale sur la contraction cardiaque ne s'accompagne pas d'une augmentation de la consommation d'oxygène. Cette drogue agirait en améliorant l'utilisation de l'énergie sans en modifier ni la production ni le stockage. Ces faits expliquent aisément les limites du traitement digitalique, en particulier lorsque les troubles métaboliques prédominent. Il est donc logique de penser que l'association du glucose 6-phosphate et des digitaliques est bénéfique.

François et coll., après avoir essayer des doses de 1 à 2 g par jour en intraveineuse, sans obtenir de résultats nets, ont finalement fixer la posologie efficace à 5 à 10 g de glucose-6-phosphate par jour et en perfusion veineuse.

Cette posologie a été utilisée dans 12 observations réparties ainsi :

- Myocardite + péricardite avec hépatonéphrite .... 1 cas
- Tachycardie d'origine métabolique ..... 1 cas

- Insuffisance cardiaque post-infarctus ..... 4 cas
- Collapsus de l'infarctus aigu ..... 2 cas
- Insuffisance cardiaque avec intolérance ou échec des digitaliques ..... 4 cas

L'efficacité du glucose 6-phosphate a été indiscutable dans ces 12 observations, aussi bien dans l'amélioration de la contraction que dans le ralentissement de la fréquence cardiaque.

Et ils concluent à l'action remarquable du glucose 6-phosphate en cardiologie :

"" - d'une part toutes les fois que dans l'insuffisance cardiaque apparait une note métabolique (soit que les tonicardiaques n'agissent plus, soit qu'il s'agisse de très gros coeurs particulièrement post-infarctus du myocarde),

- d'autre part à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde où l'emploi du glucose 6-phosphate doit permettre de diminuer, voire de supprimer dans certains cas les vaso-presseurs lorsqu'il existe un collapsus. ""

EN REANIMATION CHIRURGICALE

Se basant sur les travaux de HUGUENARD, puis sur ceux de FRANCOIS, M. IMBERT a utilisé le glucose 6-phosphate dans 14 cas de choc répartis ainsi :

- 7 états de choc aigus, de type anoxie ischémique dans lesquels le glucose 6-phosphate a toujours été efficace,
- 5 états de choc chroniques, dans lesquels le glucose 6-phosphate n'a eu que très peu d'action,
- 2 états préagoniques, dans lesquels le glucose 6-phosphate n'a pas eu d'action notable.

Dans sa conclusion M. IMBERT écrit :

"" Le glucose 6-phosphate a été remarquablement efficace vis-à-vis d'une défaillance circulatoire aiguë et même en cas de fibrillation ventriculaire par anoxie ischémique, et ce, d'autant plus que les patients sont plus jeunes;

Il est capable de rétablir rapidement un chiffre tensionnel correct après une chute brutale;

Il n'est que peu ou pas actif dans le choc chronique ou confirmé. ""

II - ESSAIS PERSONNELS :

ETUDE CLINIQUE DU GLUCOSE-6-PHOSPHATE EN REANIMATION CHIRURGICALE

1 - CONDITIONS DES ESSAIS

Nous avons procédé à des essais "aigus" en salle d'opération, le plus souvent chez des sujets hypotendus, toujours anesthésiés.

Le produit a été injecté rapidement, par voie veineuse, par dose jamais inférieure à 1 gramme (10 ml) et jamais supérieure à 10 grammes en une fois. Les doses totales vont de 1 à 14 grammes. La dose moyenne a été de 5 grammes.

Nous avons contrôlé toujours, la fréquence du pouls et la tension artérielle, dans 11 cas: l'électrocardiogramme et dans 7 de ces 11 cas: également l'électrocardiogramme et dans 7 de ces 11 cas, également l'électroencéphalogramme (dérivations fronto-occipitales, droite et gauche). Les résultats ont été enregistrés sur des feuilles d'anesthésie.

2 - PRESENTATION DES OBSERVATIONS

Les essais ont porté sur 60 opérés; 2 observations sont à éliminer, faute d'informations suffisantes.

L'âge des patients va de 15 à 78 ans; l'âge moyen est élevé : 52 ans, car 21 d'entre eux ont plus de 60 ans dont 3 plus de 70.

Fait important, 9 d'entre eux souffraient de cardiopathie grave : hypertension artérielle (au-dessus de 200) (3 cas), insuffisance ventriculaire gauche (3 cas), hypertrophie ventriculaire gauche, bloc gauche, insuffisance aortique.

Les interventions pratiquées se répartissent selon le tableau I. La plupart sont des opérations importantes.

TABLEAU I

Interventions de neurochirurgie : 47

- 27 observations de chirurgie crânienne

  9 hématomes cérébraux (n° 1 à 9);
  18 tumeurs cérébrales (n° 10 à 27),
  1 exploration de l'hypophyse (n° 28),
  1 plastie crânienne (n° 29).

- 16 observations de chirurgie médullaire

  9 hernies discales (n° 30 à 38),
  7 tumeurs médullaires (n° 39 à 45)

- 1 artériographie vertébrale (n° 46).
- 1 désobstruction de la carotide primitive (n°47).

Observations d'interventions diverses : 13

- 2 opérations de cataracte (n° 48 et 49),
- 1 prostatectomie (n° 50),
- 2 herniorraphies (n° 51 et 52),
- 2 hémorroïdectomies (n° 53 et 54),
- 1 cure de prolapsus rectal (n° 55),
- 2 amputations du rectum (n° 56 et 57),
- 1 résection segmentaire du colon (n° 58),
- 1 appendicectomie (n° 59),
- 1 cure d'éventration (n° 60).

Quant aux anesthésies pratiquées, elles ont été de différents types :

TABLEAU II

- Chloroprotixène-dextromoramide-diazépam .... 45 cas
- Rachianesthésie sous diazépam ..... 6 cas
- Dropéridol-Palfium ..... 5 cas

- Gamma-OH + analgésique ..... 2 cas
- Pentothal-Flaxédil ..... 1 cas
- Caudale ..... 1 cas

Enfin 3 malades ont reçu du G-6-P dans le cadre d'un traitement de "consolidation" après réanimation cardiaque.

3 - RESULTATS

A - Effets locaux : ils n'ont pas pu être appréciés avec précision, les patients recevant toujours une perfusion d'un soluté irritant (en général, glucose à 20, voire 30 %). Toute ce qu'on peut affirmer c'est que les effets irritants veineux n'ont pas été exagérés par le G-6-P.

B - Tolérance générale : aucune manifestation d'intolérance (rash, montée thermique etc...) n'a été enregistrée.

C - Effets cardio-vasculaires : les conditions des essais ne permettaient d'apprécier d'autres effets que ceux portant sur le système cardio-vasculaire.

Mais ceux-ci ont été spectaculaires, puisque la remontée tensionnelle a été enregistrée dans 52 cas sur 58 observations interprétables.

Cette ascension de la tension artérielle apparaît après un temps de latence assez bref (2 à 3 minutes) après l'injection veineuse de G-6P. elle dure peu de temps (10 à 30 minutes), mais elle se reproduit à chaque ré-injection. En augmentant et en répétant les doses, on peut arriver à stabiliser le chiffre de la pression artérielle, sauf si l'hypovolémie n'a pas été corrigée.

La remontée tensionnelle ne s'accompagne d'aucun effet secondaire visible; il n'y a pas de vasoconstriction apparente (les extrémités ne se refroidissent pas), l'effet sur la fréquence cardiaque est pratiquement nul, l'E.C.G. n'a pas été modifié chaque fois qu'il a pu être enregistré.

Ce qui est particulièrement frappant, c'est que les bons résultats obtenus sur le chifre de pression (systolique surtout), l'ont été chez des sujets pour lesquels le glucose à 30 %, l'A.T.P., la B_6 et même le Cl_2Ca (1g. I.V.) avaient été inefficaces.

Notons aussi que même un patient sous alpha-Méthyl-Dopa (Aldomet) a bien répondu du point de vue tensionnel à l'administration de glucose - 6 - phosphate.

Quant aux sujets, ayant subi une réanimation cardiaque à [illegible] par injection de G-6-P, ce sont les suivants :

- Mme M..., 65 ans (observation n° 48)

Cataracte, coeur pulmonaire chronique + insuffisance ventriculaire G.

A l'E.C.G. : hypertrophie biventriculaire + surcharge. Sous digitale et diurétiques.

Obèse, congestive, tousseuse, encombrée.

A l'induction de l'anesthésie, anoxie avec bradycardie extrême et inversion de l'onde T. ; intubation trachéale et ventilation assistée au SF 4 : tachycardie, T positif, puis bradycardie, mais tension à 55 mm. Le chlorure de calcium ne la fait remonter qu'à 70mm. 4 g de G-6P l'amènent à 95 mm; sans changement de l'E.C.G. ; T.A. à 150 mm à la fin de l'opération.

Suites simples.

- M.B. ... 43 ans (observation n° 51)

Herniorraphie, tuberculeux pulmonaire, porteur de BK, cavernes, refusant les soins, pneumothorax bilatéral en 1945, insuffisance ventilatoire +++. Valium 0,02, puis rachianesthésie basse [illegible] (novocaïne-glucose), toux gênante pour le chirurgien.

Palfium 1 mg I.V., apnée, arrêt cardiaque, strabisme, myosis. Kouwenhoven. Valoréphine 5 mg I.V., intubation, ventilation au PRP, massage d'emblée efficace, myosis après 2 minutes.

Reprise en brady puis tachycardie. A l'E.C.G. surcharge ventriculaire D.

Tension reste basse (70 mm). G-6-P, 4 g I.V., tension remonte à 90 mm, E.C.G. non modifié.

Suites simples.

- Mme L..., 61 ans (observation n° 21)

Tumeur cérébrale ou foyer de ramollissement, tentative d'ablation chirurgicale.

Anesthésie Dropéridol-Palfium, intubation, ventilation au RPR.

Tension au départ à 70 mm, s'effondre à 50 mm, puis arrêt cardiaque, Kouwenhoven immediat, reprise des battements; perfusion de glucose 33 %, insuline (10 U), Pyridoxine (0,5), A.T.P. ; tension reste difficilement prenable. G-6-P (5g I.V.) tension à 100 mm, puis 150 mm au réveil (après clocher hypertensif à 200 mm).

Pas de séquelles.

D - Les échecs, à côté de ces succès remarquables méritent d'être détaillés :

- Mme M... , 36 ans (observation n° 28)

Acromégalie, hypophysectomie, diabète. Sous Valium-Taractan-Palfium-intubation-RPR, hypotension à 70 mm. G-6-P, 2 puis 2 g I.V. Sans effet. Mais le Cl2Ca reste également inefficace, de même que la transfusion, de même que le Celestène I.V.

Les suites sont pourtant bonnes.

- M. P... 29 ans (observation n° 9)

Hématome de l'hémisphère cérébelleux D., coma, insuffisance aortique.

Anesthésie Gamma-OH, xylocaïne en perfusion veineuse, position assise.

Hypotension à 40 mm G-6-P (4 g) effet tensionnel nul, mais la T.A. reste inférieure à 60 mm malgré le glucose à 30 % et l'Heptamyl (0,10 x 3 I.V.). Décédé au 6e jour en coma, sous ventilation mécanique et avec hémorragies gastro-duodénales.

- M. A... 30 ans (observation n° 6)

Grand poly traumatisé (abdomen + hématome extradural G. Anesthésie Taractan-Palfium-RPR.

La tension tombe de 70 à 50 mm. G-6-P (6g I.V.) remontée à 90 mm, puis nouvelle chute à 60. G-6-P (4 g) remontée à 70 mm puis 80. G-6-P, encore 2 puis 2 g.

La tension reste à 80 mm, malgré la transfusion (5 flacons) le glucose à 30 % et le Rhéomacrodex, (500 ml).

Décès dans la nuit.

Quatre autres "demi-échecs" ont été enregistrés, ce qui amène la proportion des échecs à 7 sur 60 cas.

4 - DISCUSSION

Nos essais ont permis de tester la tolérance du G-6-P qui, dans nos conditions d'expérimentation, a été parfaite, et ses effets cardiovasculaires qui ont été très purs et d'une constance remarquable, puisque dans les rares échecs enregistrés les autres thérapeutiques avaient été également inefficaces.

Reste à discuter le mécanisme de l'effet hypertenseur. Les éléments que nous possédons ne nous permettent pas de conclusions définitives pour le moment.

L'effet hypertenseur est certainement métabolique comme le laisse supposer son temps de latence relativement long, sa faible durée aux doses utilisées et son inactivité chez une diabétique. Il n'est frappant que chez le sujet hypotendu (pas ou peu chez le normotendu). Il intervient même chez le sujet légèrement hypovolémique (mais n'est pas à recommander dans ce cas) et il est particulièrement net dans les hypotensions par vasoplégie. Il ne semble pas intervenir par l'intermédiaire d'une libération de catécholamines (G-6-P est actif sous Aldomet). Une vasoconstriction ne paraît pas en cause car les extrémités ne se refroidissent pas.

Il est possible que le G-6-P agisse comme un bon élément de nutrition myocardique (l'E.C.G., inchangé, ne permet pas d'en juger). Un argument en faveur de cette hypothèse serait l'absence d'activité en présence d'une insuffisance aortique (car si le G-6-P était vasoconstricteur, on ne voit pas pourquoi il serait resté sans effet dans ce cas, alors qu'un effet tonique direct sur le myocarde pourrait rester sans traduction sur le chiffre de tension faute d'occlusion des valvules).

5 - LES INDICATIONS

Les indications sont étendues :

A - A toutes les adynamies cardiovasculaires normovolémiques aiguës.

- correction des hypotensions par neuroplégiques,
- correction des hypotensions de la rachianesthésie
- traitement adjuvant
  - . des chocs cardiogéniques, des séquelles d'arrêt cardiaque,
  - . des chocs toxémiques, bactériémiques, allergiques.

B - Aux adynamies cardiovasculaires subaiguës ou chroniques

- comme compléments des tonicardiaques,
- comme préparation (notamment des cardiopathes) à l'intervention.

C - Les effets métaboliques logiquement prévisibles doivent faire envisager son emploi.

- chez les insuffisants hépatiques (pour favoriser la glycogénèse),
- en cas d'hypercatabolisme azoté,

- pour faciliter le traitement de l'oedème cérébral,
- et pour compléter, mieux que le glucose hypertonique, la thérapeutique des insuffisances rénales.

D - En outre le G-6-P peut être utilisé même dans les chocs hypovolémiques, après ou avec le rétablissement de la masse circulante.

E - Enfin des doses répétées de G-6-P doivent être efficaces dans les états de fatigue musculaire. La résorption intestinale de ce sucre phosphorylé doit être bonne et son utilisation par voie digestive est logique.

6 - LES CONTRE INDICATIONS

Les contre indications sont apparemment inexistantes mais il existe des limites à son emploi :

- jusqu'à plus ample informé, il semble peu efficace sur le coeur du diabétique, bien qu'en principe l'insuline n'intervienne pas dans son métabolisme.
- il est possible qu'aux doses supérieures à celles que nous indiquons, intervienne un blocage des phosphorylations normales du glucose dans l'organisme.

En somme, la bonne utilisation métabolique du G-6-P, depuis longtemps prévisible, en fait un nutriment original et efficace (sauf peut-être chez le diabétique, du moins sans insuline) dans tous les états de besoins aigus et chroniques, anodins aux doses indiquées.

7 - CONCLUSIONS

Le G-6-P a manifesté, lors d'une expérimentation "aiguë" un effet spectaculaire (52 bond résultats sur 59 cas), sur l'hypotension artérielle normovolémique, probablement par activité nutritive du myocarde. Cet effet est constant (lorsqu'il n'existe pas, les autres traitements sont également inefficaces), très pur mais assez fugace aux doses utilisées (qui peuvent, il est vrai, être répétées souvent).

Le produit semble donc être du plus haut intérêt thérapeutique puisqu'il n'existe pas d'autres substrats énergétiques aussi constamment efficaces (le G-6-P agit parfois même lorsque le glucose hypertonique a été sans effet).

La tolérance locale paraissant bonne et la tolérance générale parfaite, la posologie du G-6-P est très large, de l'ordre de 0,10 à 0,25 g/kg/heure.

Le meilleur mode d'administration semble être :

- soit en perfusion veineuse à 10 % (qui peut être très rapide),
- soit en injections veineuses fractionnées d'un à deux grammes chacune.

oOo

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 : Mo, sieur J..., 50 ans

Evacuation d'hématome sous-dural.

Anesthésie par Valium, Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation au SF4.

Injection systématique de G-6-P : 2 g.

Remontée tensionnelle de 80 à 90 mm, consolidée par transfusion.

Conclusion : assez bon résultat (posologie faible).

OBSERVATION N°2 : Monsieur G..., 48 ans

Evacuation d'hématome sous-dural.

Anesthésie par Valium, Taractan-Palfium, intubation trachéake, ventilation au RPR.

Injection systématique de G-6-P : 5 g.

Remontée tensionnelle stable de 80 à 100 mm.

Conclusion : excellent résultat sur une hypotension normovolémique modérée.

OBSERVATION N° 3 : Monsieur S..., 32 ans

Intervention pour hématome sous-dural et contusion fronto-temporale.

Anesthésie par Taractan-Palfium, intubation trachéale et ventilation au RPR.

Hypotension corrigée à chaque injection par le G-6-P (2, 1, 2 et 2 g : total 7 g).

Conclusion : Bon résultat, renouvelé à chaque injection.

OBSERVATION N° 4 : Monsieur M..., 61 ans

Evacuation d'un hématome intracérébral.

Anesthesie au Taractan-Palfium, intubation - ventilation au RPR.

Chute tensionnelle de 160 à 60.

Injection de G-6-P : 2 g, avec glucose hypertonique et pyridoxine.

Remontée tensionnelle à 80 puis 130.

Conclusion : résultat positif chez un scléreux artériel malgré posologie faible (mais avec glucose -B6).

OBSERVATION N° 5 : Monsieur G..., 67 ans

Intervention neurochirurgicale pour hématome extra- et sous-dural, en position "transatlantique".

Anesthésie par dropéridol-phénopéridine, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Baisse tensionnelle de 110 à 70.

Injection de G-6-P, 4 grammes en 2 fois.

La tension remonte de 70 à 85 à la première injection, retombe à 80 puis remonte à 90 à la 2è injection. Elle est stabilisée ensuite par une transfusion.

Conclusion : effet net du G-6-P mais insuffisant, complété par une transfusion.

OBSERVATION N° 6 : Monsieur A.D..., 30 ans

Grand polytraumatisé : lésions abdominales et hématomes extradural.

Anesthésie par Taractan-Palfium intubation, ventilation au RPR, pour évacuation de l'hématome.

Baisse tensionnelle progressive de 70 à 50 mm.

Injections veineuses de G-6-P : 6, 4, 2 et 2 g, au total 14 g.

La tension remonte à 90 mm à la première injection, puis retombe, pour remonter à chaque injection, mais rester à 80 mm, malgré TRNASFUSION (2 200 ml), Rheomacrodex (500 ml) et glucose 30 p. 100 (300 ml).

Décès dans la nuit.

Conclusion : lésions multiples, incompatibles avec la vie. Effet positif pourtant du G-6-P comme traitement adjuvant du choc.

OBSERVATION N° 7 : Monsieur X. Age inconnu (amené dans le coma).

Evacuation d'un hématome sous-dural traumatique.

Anesthésie : Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Hypotension de 80 mm à 55. Injection veineuse de G-6-P : 1 g sans aucun résultat.

Mais ultérieurement, le chlorure de calcium, l'ATP, le glucose s'avèrent également inefficaces.

Conclusion : observation du début de la série. Posologie très insuffisante, inefficace.

OBSERVATION N° 8 : Monsieur B..., 60 ans

Evacuation d'un hématome intra-cérébral.

Anesthésie par Valium-Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Reprise de la ventilation spontanée à 21 l/mn, par acidose métabolique, puis bronchospasme.

Hypotension de 80 à 40 mn.

Perfusion de G-6-P (10 g) puis de THAM.

Remontée tensionnelle immédiate de 40 à 50 puis progressivement à 100 mm.

Conclusion : effet peu spectaculaire, mais la pathogénie de l'hypotension était complexe.

OBSERVATION N° 9 : Monsieur P..., 29 ans.

Hématome hémisphérique cérébelleux droit avec coma, chez un sujet porteur d'une cardiopathie congénitale avec insuffisance aortique.

Anesthésie : Gamma-OH, xylocaïne en perfusion, ontubation trachéale, ventilation spontanée puis au SF4, pour intervention en position assise.

Hypotension à 40 mm.

Injection veineuse de G-6-P : 4 g.

La tension artérielle ne remonte qu'à 60 mm, mais l'Heptamyl i.v. et la perfusion de glucose à 30 % restent également sans effet.

Conclusion : Pas d'action du G-6-P, mais dans un cas difficile, résistant à d'autres thérapeutiques, et avec une posologie trop faible.

OBSERVATION N° 10 - Monsieur H..., 62 ans.

Abaltion de gliome.

Anesthésie par Valium, Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Hypotension à 70 mm Hg.

Injection veineuse de Cl2Ca sans effet. Injection ultérieure de G-6-P, 3 g en 20 mn.

Remontée tensionnelle à 100 puis 120 mm.

Conclusion : excellent résultat.

OBSERVATION N° 11 : Monsieur P..., 51 ans.

Intervention pour tumeur de la fosse postérieure engagée.

Anesthésie par Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Baisse tensionnelle à 100 mm Hg.

Injection de G-6-P, 2 g.

Remontée tensionnelle à 120 puis 140, stabilisée par glucose à 30 % puis transfusion.

Conclusion : Bon résultat.

OBSERVATION N° 12 : Monsieur B..., 15 ans

Intervention pour craniopharyngiome.

Anesthésie par Valium, Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Baisse tensionnelle à 100 mm Hg.

Injection de G-6-P, 2 g.

La tension remonte à 130, mais pour 10 mn seulement.

Conclusion : effet net mais peu durable, sans doute parce que posologie insuffisante.

OBSERVATION N° 13 : Madame S..., 29 ans.

Intervention pour tumeur cérébrale.

Anesthésie par Taractan-Palfium, après Valium i. v. ; (0, 02).

Intubation trachéale, ventilation au RPR.

Injection veineuse de G-6-P : 2 g cinq fois (total 10 g).

Remontée tensionnelle à 110-120, mais difficile à stabiliser malgré glucose -ATP-B6 et transfusion.

Conclusion : bon résultat mais peu durable.

OBSERVATION N° 14 : Madame L..., 64 ans

Ablation de méningiome.

Anesthésie par Valium -0.02-, Taractan-Palfium, intubation trachéale et ventilation artificielle au RPR.

Hypotension à 80 mm Hg.

Injection veineuse de G-6-P, 4 g en deux fois.

Remontée tensionnelle à 90 puis 100 à la 2e injection. Stabilisation par une transfusion.

Conclusion : bon résultat immédiat, consolidé par correction de l'hypovolémie.

OBSERVATION N° 15 : Monsieur B..., 44 ans.

Ablation de tumeur cérébrale.

Anesthésie par Taractan Palfium, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Baisse tensionnelle à 100.

Injection de G-6-P : trois fois 2 g.

Tension artérielle stabilisée à 120-130 à la 3e injection.

Conclusion : résultat positif à partir de 6 g.

OBSERVATION N° 16 : Madame F..., 50 ans

Ablation de méningiome.

Anesthésie par Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation artificielle au SF4.

Baisse tensionnelle à 90.

Injection de G-6-P, trois fois 1 g.

Remontée tensionnelle à 110-120, stable après la 3e injection

Conclusion : résultat positif à partir de 3 g.

OBSERVATION N° 17 : Monsieur P..., 50 ans.

Ablation de tumeur cérébrale.

Anesthésie par Valium, Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Baisse tensionnelle à 90.

Injections fractionnées de G-6-P Na, trois fois 1 g, puis G-6-P Ca, deux fois 0,50 g.

Remontée tensionnelle dans les deux cas, meilleure avec G-6-P Ca, puis stabilisée par glucose, ATP, Pyridoxine, KCl.

Conclusion : Posologie faible; interprétation douteuse.

OBSERVATION N° 18 : Monsieur B..., 52 ans.

Ablation de tumeur cérébrale.

Anesthésie au Taractan-Palfium-intubation-ventilation au RPR.

Baisse tensionnelle à 90 à l'induction.

Injections fractionnées de G-6-P : 4 puis 4 fois un g.

Bonne remontée tensionnelle stabilisée par une transfusion.

Conclusion : effet positif mais instable probablement à cause d'une hypovolémie.

OBSERVATION N° 19 : Monsieur D..., 64 ans.

Ablation de tumeur cérébrale.

Anesthésie Taractan-Palfium-intubation-ventilation au RPR.

Chute tensionnelle à l'induction de 140 à 80.

Injection de G-6-P, 2 g; remontée à 100 mm pour 5 mn, puis rechute à 90; nouvelle injection de G-6-P, 2 g. Tension stabilisée à 130, consolidée par transfusion.

Une nouvelle injection de Taractan-Palfium ne provoque qu'une rechute de 130 à 115.

Conclusion : résultat positif.

OBSERVATION N° 20 : Monsieur T..., 65 ans.

Ablation de tumeur cérébrale sous anesthésie au Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Baisse tensionnelle de 100 à 80.

Injection de G-6-P : 2 puis 1 g. Remontée à 100 puis 120. Rechute à 90. G-6-P : 1 g. Remontée à 100. Rechute à 90. G-6-P : 1 g. Remontée à 100 puis 120, stabilisation à 110. Chute à 100. G-6-P. 2 g. Remontée à 120. Rechute en 10 mn de 120 à 100. G-6-P : 1 g. Remontée à 120. En 25 mn, rechute de 120 à 80. G-6-P : 1 g. Remontée à 100, stabilisée par transfusion. Dose totale de G-6-P : 9 g.

Conclusion : effet toujours positif de G-6-P, mais non stable, probablement par hypovolémie (stabilisation par transfusion).

OBSERVATION N° 21 : Madame L..., 61 ans.

Volet explorateur pour tumeur cérébrale ou foyer de ramollissement.

Anesthésie par Palfium-Dropéridol, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Chute tensionnelle de 70 à 50 puis ARRET CARDIAQUE.

Massage cardiaque externe, perfusion de glucose, Pyridoxine, ATP, injection veineuse de G-6-P (5 g.). Reprise cardiaque immédiate

Au réveil, TA à 150. Pas de séquelles.

Conclusion : Rôle du G-6-P difficile à apprécier mais effet adjuvant certain au minimum.

OBSERVATION N° 22 : Monsieur Z..., 48 ans.

Ablation d'une tumeur cérébrale sous anesthésie Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Chute tensionnelle de 150 à 80.

Injection veineuse de G-6-P de 4 puis 2 g.

La tension remonte de 80 à 100 puis 140; elle est stabilisée par une transfusion.

Conclusion : Bon résultat.

OBSERVATION N° 23 : Madame R..., 61 ans.

Intervention en position assise, pour méningiome de la fosse cérébelleuse droite.

Anesthésie par Gamma-OH, Valium, Xylocaïne en perfusion; ventilation spontanée.

Baisse progressive de la tension : 120, 100, 60.

Injection de G-6-P, 4 puis 2, 2, 1 et 2 grammes (au total 11 g).

La tension remonte à chaque injection à 80, puis 90, 100, enfin 130-140.

L'administration de Pyridoxine et de KCl avait été inefficace. La tension est stabilisée par une transfusion.

Conclusion : Observation démontrant l'intérêt d'une posologie assez forte, la tension remontant d'un palier à chaque injection.

OBSERVATION N° 24 : Madame V..., 66 ans

Intervention pour tumeur occipitale, en décubitus ventral, sous anesthésie par : Gamma-OH, Dropéridol, Palfium, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Première chute tensionnelle à 60 mm, corrigée par le Glucose à 30 % (TA à 150 mm).

Mais nouvel effondrement de la tension à la mise en position ventrale (tension à zéro, malgré ATP, vit. B6, glucose, Cl2ca, cortisone i.v.).

Trois injections successives de G-6-P (3 g x 3 = 9 g) :

- A la première, remontée de 50 à 70 mm pour 20 mn,
- A la seconde, de 50 à 90, pour 35 mn,
- A la troisième de 50 à 80 définitivement.

Conclusion : Effet positif indiscutable à chaque injection, mais peu durable, jusqu'à ce que soit atteint la dose de 9 g.

OBSERVATION N° 25 : Monsieur C..., 52 ans.

Intervention pour tumeur cérébrale.

Anesthésie (sujet en position " transatlantique ") par Valium-Taractan-Palfium, ventilation au SF4.

Chute tensionnelle à 70 mm.

Injection de G-6-P 1 g, avec Cl2Ca 1 g.

Remontée de 70 à 80, puis rechute à 60 mm.

Réinjection de G-6-P, 2 g; remontée à 80 mm.

Conclusion : Effet visible à chaque injection, mais modeste, avec cette posologie très insuffisante.

OBSERVATION N° 26 : Monsieur C..., 52 ans.

Ablation d'une tumeur cérébrale.

Anesthésie par Valium, Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation artificielle au SF4.

Hypotension de 90 à 70 mm.

Injection veineuse de G-6-P 1 g. avec chlorure de calcium 1 g; puis de G-6-P seul : 2 g.

A la première injection, remontée tensionnelle discrète à 80 mm, puis rechute à 60.

A la deuxième injection, remontée de 60 à 80 mm.

Conclusion : l'effet tensionnel existe, mais discret et fugace; la posologie est encore très insuffisante.

OBSERVATION N° 27 : Madame M. J..., 51 ans.

Ablation d'un NEURINOME DE L'ANGLE ponto-cérébelleux.

Anesthésie par Valium-Taractan-Palfium, intubation trachéale; ventilation au SF4.

Effondrement de la tension artérielle de 90 mm à ZERO, malgré la perfusion de glucose à 20 %

Injection de G-6-P (2 g) i. v. rapide, sans résultat. Deuxième injection (2 g + Cl2Ca 1 g) : remontée tensionnelle à 60 .

En fin d'opération, tension stabilisée à 120 mm.

Conclusion : posologie insuffisante, surtout devant une hypotension aussi marquée. Effet positif tardif et seulement avec l'association au chlorure de Ca.

OBSERVATION N° 28 : Madame M..., 36 ans

Exploration de l'hypophyse, chez une ACROMEGALE, diabétique.

Anesthésie par Valium, Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Chute tensionnelle à 70 mm.

Deux injections veineuses de G-6-P (2 g x 2); au total 4 g, sans résultat. Mais l'injection de Cl2Ca, de cortisonique (Célestène) et la transfusion sanguine, restent également sans effet.

Les suites sont pourtant bonnes.

Conclusion : aucune action du G-6-P chez une diabétique, avec, il est vrai, une posologie faible.

OBSERVATION N° 29 : Madame F..., 62 ans.

Plastie crânienne après ablation de méningiome .

Anesthésie par Valium, Taractan-Palfium, intubation, ventilation au RPR.

Hypotension à 60 mm à la mise en position assise.

Injection veineuse de G-6-P : 4 g puis 2 g et trois fois 2 g (total 12 g).

Remontée tensionnelle à 90 mm, stabilisée par transfusion.

Conclusion : bon résultat sur la tension, malgré la position très proclive.

OBSERVATION N° 30 : Monsieur D..., 45 ans.

Cure de hernie discale.

Anesthésie par Valium, Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Hypotension à 80 mm Hg.

Injection de G-6-P, 2 puis 1 gramme en 5 mn.

La tension remonte de 10 mn, définitivement.

Conclusion : bon résultat.

OBSERVATION N° 31 : Monsieur P..., 32 ans.

Cure de hernie discale (position genu-pectorale).

Anesthésie par Taractan-Palfium, intubation, RPR.

Injection veineuse de G-6-P, 2 g.

Remontée tensionnelle de 10 mn en 5 mn, pour 20 minutes.

Conclusion : Effet net, peu durable, posologie insuffisante.

OBSERVATION N° 32 : Madame M..., 51 ans.

Cure de hernie discale (en position genu-pectorale).

Anesthésie par Gamma-OH, Taractan-Palfium, intubation, ventilation artificielle au SF4.

Remontée tensionnelle 5 minutes après injection de G-6-P (2 g) et pour 10 minutes.

Conclusion : effet net mais provisoire (posologie insuffisante).

OBSERVATION N° 33 : Monsieur Z..., 26 ans.

Cure de hernie discale (en position genu-pectorale).

Anesthésie par Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation artificielle au SF4.

Injection veineuse de G-6-P : 2, puis 2 et 1 g (Total 5 g).

Remontée tensionnelle de 10 mm à chaque injection.

Conclusion : bon résultat.

OBSERVATION N° 34 : Madame L..., 44 ans

Cure de hernie discale.

Anesthésie par Valium, Dropéridol-Palfium, intubation trachéale, ventilation artificielle au RPR.

Baisse tensionnelle à 80.

Injection veineuse de G-6-P : 2 g.

Remontée tensionnelle à 100, stabilisée par glucose-B6-ATP et transfusion.

Conclusion : bon résultat, consolidé par la correction de l'hypovolémie.

OBSERVATION N° 35 : Monsieur E..., 29 ans.

Cure de hernie discale sous Valium-Taractan-Palfium, intubation, ventilation au RPR, complément par Gamma-OH.

Baisse tensionnelle de 120 à 80 mm.

Injections de G-6-P : 2, puis 1 et 1 g (total 4 g).

Remontée tensionnelle progressive à 120-130 mm; stabilisée par glucose hypertonique avec ATP.

Conclusion : effet favorable, malgré posologie assez faible.

OBSERVATION N° 36 : Madame L..., 62 ans.

Cure de hernie discale en position genu-pectorale.

Anesthésie par Valium, Dropéridol, Palfium, intubation, ventilation au RPR.

Chute tensionnelle per-opératoire de 150 à 90 mm.

Injection veineuse rapide de G-6-P, 2 puis 3 fois 1 g (total 5 g).

Remontée tensionnelle :

- de 90 à 100 à la 1ére injection,
- de 65 à 80 à la 2e,
- de 80 à 85 à la 3e,
- de 80 à 100 à la 4e, mais avec perfusion de sang.

Conclusion : effet tensionnel modeste, mais posologie très légère.

OBSERVATION N° 37 : Monsieur B..., 39 ans.

Cure de hernie discale en position genu-pectorale.

Anesthésie par Valium, Taractan-Palfium, intubation ventilation au RPR.

Hypotension à 80 mm.

Injection veineuse rapide de G-6-P : deux fois 2 g (total 4 g)

Remontée de 80 à 100 mm à chaque injection.

Conclusion: correction constante d'une hypotension normovolémique; mais effet modeste et peu durable, avec il est vrai, posologie très faible.

OBSERVATION N° 38 : Monsieur S..., 55 ans

Cure de hernie discale.

Anesthésie par Valium, Taractan-Palfium, intubation, ventilation au RPR.

Hypotension de 150 à 60 mm avec bradycardie.

Atropine intraveineuse inefficace. Remontée tensionnelle à 100 mm avec une perfusion de glucose à 30 %, mais rechute rapide à 70 mm.

Injection de G-6-P (10 g). Remontée définitive à 110 mm.

Conclusion : excellent résultat avec posologie assez élevée.

OBSERVATION N° 39 : Monsieur L..., 45 ans.

Intervention pour tumeur de la moelle dorsale.

Anesthésie par Valium, Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation au SF4.

Chute tensionnelle de 100 à 50.

Injection en 10 mn, de G-6-P : 2 + 2 + 1 g (5 g au total).

Remontée tensionnelle à 70 puis 80 et enfin à 100 après transfusion.

Conclusion : Bon résultat, surtout après correction de l'hypovolémie.

OBSERVATION N° 40 : Madame H..., 62 ans.

Intervention pour neurinome de la queue de cheval.

Anesthésie par Taractan Palfium, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Injection de G-6-P (Na), trois fois 1 g et comparaison avec le G-6-P Ca (0,40 puis 0,50).

Le G-6-P Na montre la même activité que le G-6-P Ca.

Conclusion : bon résultat malgré posologie faible.

OBSERVATION N° 41 : Monsieur G. A..., 62 ans.

Intervention sur la moelle cervicale.

Anesthésie par Valium, Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Tension instable, avec minimum à 70.

Injection de G-6-P : 2 g, puis 1 et 2 (total 5 g)

La tension remonte à 90 puis 110 et est enfin stabilisée par une transfusion.

Conclusion : bon résultat consolidé par la correction de l'hypovolémie.

OBSERVATION N° 42 : Monsieur P..., 70 ans

Laminectomie pour tumeur lombaire.

Ethylique, hypertendu, présentant une hémiparésie droite depuis 1962; sous corticothérapie.

Chute tensionnelle à 60 mm.

Injection veineuse rapide de G-6-P : 4 g.

Remontée tensionnelle de 60 à 90, puis amélioration plus accusée avec administration de KCl.

A l'E.C.G., pas de modification de QRS, mais léger ralentissement de la fréquence.

Conclusion : bon résultat sur un terrain fragile, malgré posologie un peu faible.

OBSERVATION N° 43 : Madame P..., 58 ans.

Laminectomie (position ventrale) pour métastases dorsale.

Anesthésie par Valium, Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Chute tensionnelle de 180 à 90 mm.

Injection assez rapide intraveineuse, de glucose-6-phosphate (6 g) avec chlorure de Ca 1 g.

Remontée tensionnelle à 100, stable, et accélération spontanée du débit de la perfusion.

Conclusion : Observation d'interprétation difficile, à cause de l'injection concomitante de Cl2 Ca. De toute façon, l'effet tensionnel a été discret.

OBSERVATION N° 44 : Monsieur B..., 37 ans.

Nanisme avec impression basilaire.

Intervention sur la charnière craniovertébrale.

Anesthésie par Valium, Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Baisse tensionnelle de 120 à 75 mm.

Injection veineuse d'inosine (Trophycarcyl) : 1 g. Effet net (remontée de 75 à 130 mm), mais tardif et suivi de rechute à 80 mm, avec, à l'EKG, onde T. D1 plate. Nouvelle injection d'inosine (0,50) sans effet.

Perfusion de G-6-P : 10 g.

Remontée définitive de la tension de 80 à 120 mm. EKG normalisé.

Conclusion : excellent résultat avec une posologie assez forte, dans un cas très difficile.

OBSERVATION N° 45 : Monsieur L..., 62 ans.

Intervention pour angiome médullaire.

Anesthésie par Valium, Taractan-Palfium, intubation, ventilation au RPR.

Chute tensionnelle importante (de 100 à 40 mm) à la mise en décubitus ventral.

Injection veineuse de deux fois 4 g - total 8 g - de G-6-P avec glucose à 30 % et Rhéomacrodex.

Remontée tensionnelle définitive à 120 mm.

Conclusion : excellent résultat, mais peut être pas à mettre entièrement au compte du G-6-P.

OBSERVATION N° 46 : Madame M..., 51 ans.

Hypertendue. Artériographie vertébrale sous Valium, Taractan-Palfium, intubation trachéale.

Hypotension à 90 mm, malgré la perfusion de glucose à 30 %.

Perfusion rapide de G-6-P : 10 g.

Remontée tensionnelle définitive à 170 mm.

Conclusion : bon effet tensionnel, d'une dose relativement forte, chez une scléreuse artérielle, qui n'avait pas répondu au glucose hypertonique.

OBSERVATION N° 47 : Monsieur C..., 61 ans.

Plastie pour sténose de la carotide primitive droite.

Anesthésie par Palfium-Dropéridol, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Chute tensionnelle de 150 à 100 mm Hg.

Injection lente de G-6-P : 5 g en 10 mn.

La tension remonte à 170 puis se stabilise à 150.

Conclusion : excellent résultat.

OBSERVATION N° 48 : Madame M..., 68 ans.

Cure de cataracte, chez une obèse, congestive, tousseuse, encombrée, présentant un coeur pulmonaire chronique et une insuffisance ventriculaire gauche, avec hypertrophie bi-ventriculaire, sous digitaline et diurétiques.

Anesthésie par Valium-Taractan-Palfium.

Anorexie à l'intubation trachéale : bradycardie, inversion de l'onde T à l'EKG.

Mise sous respirateur artificiel (SF4) : tachycardie, redressement de l'onde T, puis à nouveau bradycardie avec hypotension à 65 mm.

Injection de Cl2Ca (1 g) : peu d'effet (TA à 70 mm). Injection veineuse rapide de G-6-P : 4 g.

Remontée tensionnelle à 100, brady puis tachycardie.

EKG inchangé.

Pas de séquelles.

Conclusion : bon résultat chez une grande cardiaque aggravée en début d'anesthésie. Posologie un peu faible compte-tenu de la gravité du cas.

OBSERVATION N° 49 : Monsieur J..., 78 ans.

Intervention pour cataracte.

Anesthésie par Valium-Taractan-Palfium, intubation trachéale.

Chute tensionnelle de 100 à 55 mm, malgré perfusion de glucose à 30 %.

Injection veineuse rapide de G-6-P, 4 g.

Remontée tensionnelle définitive à 100 mm.

Conclusion : excellent résultat.

OBSERVATION N° 50 : Monsieur M..., 60 ans.

Prostatectomie, sous rachianesthésie, après prémédication au Valium intraveineux.

Agitation sur la table d'opération, nécessitant une injection de penthiobarbital (0.25), suivie d'une chute tensionnelle à 80 mm.

Injection veineuse rapide de G-6-P, 3 puis 2 g, après échec du glucose à 30 % (500 ml).

Remontée tensionnelle rapide à 110 mm, consolidée par la transfusion de sang.

Enregistrement per-opératoire de l'EEG et de l'EKG, inchangés après G-6-P.

Conclusion : confirmation de l'effet plus favorable du G-6-P par rapport à celui du glucose hypertonique.

OBSERVATION N° 51 : Monsieur B..., 43 ans.

Tuberculeux pulmonaire refusant les soins, porteur de BK, cachectique; pneumothorax bilatéral en 1945. Insuffisance ventilatoire chronique. Cure de hernie inguinale gauche, sous Valium i. v. et rachianesthésie.

En cours d'opération, toux gênante, nécessitant l'injection veineuse de Palfium (1 mg) : apnée puis arrêt cardiaque; mydriase, strabisme. Massagecardiaque externe efficace, Nalorphine 5 mg i. v., intubation trachéale, ventilation artificielle au RPR. Myosis après deux minutes de massage.

Injection veineuse de G-6-P : 4 g.

Reprise cardiaque en brady- puis tachycardie.

A l'EKG : surcharge ventriculaire droite.

Conclusion : excellent effet adjuvant du G-6-P après défaillance cardiaque gravissime chez un pulmonaire chronique.

OBSERVATION N° 52 : Madame P...,

Cure de hernie étranglée chez une malade hypertendue, sous réserpine.

Valium intraveineux et rachianesthésie.

Hypotension traitée par G-6-P.

Conclusion : observation ininterprétable faute d'informations.

OBSERVATION N° 53 : Monsieur M..., 60 ans.

Cure d'hémorroïdes, sous anesthésie rachidienne, avec prémédication au Valium intraveineux.

Effondrement tensionnel de 170 à 70 mm.

Injection veineuse rapide de G-6-P : 4 g., après échec du glucose à 30 % (500 ml).

Remontée tensionnelle définitive à 150 mm.

Conclusion : effet favorable spectaculaire sur une hypotension normovolémique chez un scléreux artériel.

OBSERVATION N° 54 : Madame M..., 67 ans.

Hémorroïdectomie, chez une hypertendue, traitée par alpha-méthyl-DOPA et Diurilix.

Anesthésie par Valium i.v. et rachianesthésie très basse ("Saddle Block").

Chute tensionnelle à 70 mm.

Perfusion de glucose à 30 %, sans résultat.

Injection veineuse rapide de G-6-P (Ca) : 4 g.

Remonté tensionnelle définitive à 140 mm.

Conclusion : excellent résultat après échec du glucose hypertonique.

OBSERVATION N° 55 : Madame G..., 77 ans.

Cure de prolapsus rectal, chez une malade dénutrie, porteuse d'une ischémie apicale et d'un bloc de branche gauche à l'EKG.

Anesthésie caudale sous Valium intraveineux.

Hypotension à 80 mm, avec bradycardie.

Injection veineuse rapide de G-6-P, cinq fois 2 g, puis 4 g (total 14 g). Après échec de l'atropine (2 fois 1/2 mg i. v.), du glucose à 30 % (500 ml) avec Pyridoxine (0. 25) du chlorure de calcium i. v. (1 g), du Rhéomacrodex (500 ml) et demi échec du lactate de Na (125 ml).

Remontée tensionnelle à 100 mm avec les premières injections puis rechute à 90 mm.

Remontée à 115 mm, stable, avec l'injection de 4 g. Tension au réveil : 160 mm; suites bonnes.

Conclusion : observation très démonstrative, chez une cardiaque âgée, des effets favorables du G-6-P, à doses suffisantes, sur une hypotension normovolémique, résistante à d'autres thérapeutiques.

OBSERVATION N° 56 : Monsieur V..., 63 ans.

Amputation du rectum pour volumineux cancer perforé avec phlegmon pyostercoral, chez un malade porteur d'une ischémie lésion sous-endocardique antérieure et insuffisance ventriculaire gauche avec bruit de galop. Anesthésie rachidienne après prémédication au Valium i. v.

Baisse tensionnelle de 120 à 90 , sous perfusion de glucose à 30 %.

Injection veineuse de G-6-P, 4 g.

Remontée tensionnelle à 100 mm.

Conclusion : effet tensionnel du G-6-P supérieur à celui du glucose hypertonique.

OBSERVATION N° 57 : Monsieur P..., 60 ans.

Amputation abdominopérinéale du rectum pour cancer.

Anesthésie : Valium, Taractan-Palfium, intubation trachéale, ventilation au RPR.

Hypotension de 120 à 90 mm.

Injection veineuse rapide de G-6-P (3 g), après échec du glucose à 30 % (500 ml).

Remontée de la tension à 90, puis 130 et 150 mm.

l'EEG et EKG, enregistrés en continu, demeurant inchangés.

Conclusion : bon effet tensionnel du G-6-P, supérieur à celui du glucose hypertonique, au cours d'une opération chirurgicale grave.

OBSERVATION N° 58 : Monsieur D..., 65 ans

Résection segmentaire du colon, pour cancer avec occlusion et fistule coecale, chez un hypertendu (à 200 mm), avec hypertrophie ventriculaire G, surcharge et ischémie-lésion sous-endocardique étendue.

Anesthésie par Valium, Taractan-Palfium, d-tubocurarine, intubation trachéale, ventilation au SF4.

Chute tensionnelle à 75 mm, avec extrasystoles, sous perfusion de glucose à 30 %.

Injection veineuse de G-6-P 3 g deux fois, puis 2 g (total 8 g).

A chaque injection, remontée tensionnelle : de 75 à 110, de 95 à 110, de 65 à 90 mm.

Enregistrement continu de l'EEG et de l'EKG; inchangés. Suites correctes.

Conclusion : bon résultat malgré le mauvais état cardiaque du patient et la posologie modérée du G-6-P.

OBSERVATION N° 59 : Madame P..., 30 ans.

Appendicectomie sous penthiobarbital- gallamine.

Légère baisse tensionnelle de 150 à 130 mm.

Essais systélatique du G-6-P (2 g en injection veineuse rapide).

Remontée tensionnelle définitive à 150.

Conclusion : observation peu démonstrative (hypotension trop discrète).

OBSERVATION N° 60 : Madame P..., 46 ans.

Cure d'éventration volumineuse chez une obèse.

Anesthésie : Valium, Taractan-Palfium , intubation, ventilation au RPR.

Hypotension de 140 à 90 mm, malgré perfusion de glucose à 30 %.

Injection de G-6-P, 3 g.

Remontée tensionnelle à 120 mm.

Enregistrement continu de l'EKG et de l'EEG, inchangés.

Conclusion : bon résultat malgré posologie modeste.

o0o

CONCLUSIONS

Le G-6-P, intermédiaire métabolique des hydrates de carbone est un produit original en réanimation.

Nous l'avons vu directement utilisable par l'organisme dans les deux chaines métaboliques essentielles, véritable plaque tournante, à savoir :

- la voie exergonique de Krebs
- la voie endergonique des pentoses.

En tout cas, son originalité est sa non insulino dépendance; il partage ce caractère avec la fructose 6 Phosphate et le Sorbitol.

Nous avons passé en revue le rôle de l'insuline au niveau du muscle et du tissu adipeux à un stade précoce, commun aux deux processus : glycogénopexie et catabolisme du glucose.

Ce stade est le transport et la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate.

En fait, l'insuline reste presque sûrement indispensable au niveau d'autres réactions du métabolisme intermédiaire.

C'est dire l'avantage physiologique du G-6-P qui a fait l'objet de notre seconde partie.

Au départ des réactions qui libèrent de l'énergie ainsi que de celles qui engendrent l'épargne, "sur le chemin" de la reconstitution du stock de glycogène :

1 - il augmente la synthèse du glycogène à partir du glucose

2 - il augmente la concentration du glucose dans les tissus

3 - il diminue la formation d'acide lactique et la production de CO_2 à partir du glucose.

Des propriétés galéniques des sels de G-6-P, retenons surtout : que nous n'avons employé que ses formes sel acide de sodium et de calcium tous deux très solubles dans l'eau.

L'expérimentation animale sur chien, lapin, et rats révèle qu'aucune mortalité ne peut lui être attribuée.

De notre évaluation clinique on peut dire :

- qu'elle ne comporte qu'un nombre restreint d'observations (60)

- que les tests d'efficacité n'ont pu toujours être contrôlés par des mesures ou des enregistrements.

Il faut comprendre qu'il est souvent très difficile "d'expérimenter" au cours des états de choc :

- on ne peut se permettre d'utiliser un produit dont on veut évaluer le potentiel, à la place d'un agent que l'on sait actif.

- Il est rare de pouvoir préciser avec exactitude à quel stade du choc le malade est parvenu.

- Il est enfin illusoire de penser pouvoir faire des mesures ou des enregistrements à un moment où la vie d'un homme est en jeu.

Avec ces restrictions, nous pouvons conclure que le G-6-P.

- est remarquablement efficace vis à vis d'une défaillance circulatoire aiguë et même en cas de fibrillation ventriculaire par anoxie ischémique, et ce d'autant plus que les patients sont plus jeunes.

- qu'il est capable de rétablir rapidement un chiffre tensionnel correct après une chute brutale : isovolémique.

- qu'il n'est que peu ou pas actif dans le choc chronique ou confirmé.

Ce travail suppose évidemment des prolongements à la fois pour préciser le mode d'action du G-6-P et aussi parce que des phénomènes secondaires (périphériques et encéphaliques) nous font penser que celui-ci n'agit pas seulement au niveau du myocarde et de sont métabolisme.

En conclusion, si nous ne pouvons déterminer le rôle exact du G-6-P dans la récupération d'une dynamique cardio-circulatoire au cours du collapsus ou de la phase d'anoxie ischémique du choc, nous pouvons déjà affirmer que cet effet "antichoc", si nous pouvons l'appeler ainsi, est réel et que dans un avenir très proche, les indications thérapeutiques de ce produit seront précisées à la fois par les pharmacologistes et les cliniciens.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Professeur G. VOURCH

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- BERNIER J. J. et PAUPE J.

  Glucides - Physiologie et biochimie normales et pathologiques.
  Masson et Cie 1963.

- BIMAR J.

  Ann. Anesth. Franç. - 1967 - vol. 8 n° 1 - p. 71

- CORI C. F. et CORI G. T.

  J. Biol. Chem. 1926 - vol. 70 - p. 577.

- FRANCOIS G., BOUTIN C., MARCOVICI J. et AUDIER M.

  Communication à la Soc. Med. Hôp. Marseille,
  19 Avril 1966 (à paraitre)

- HARPER H. A.

  Review of Physiological Chemisty - 1 vol. 1965 -
  Lange Médical Publications, Los Altos, Californie.

- HUGUENARD P. et ROUJAS F.

  Ann. Anesth. Franç. 1967 - vol. 8 n° 2 - p. 513

- IMBERT M.

  Thèse Médecine Marseille - 1966.

- LEVINE R.

  Am. J. Med. - 1961 - vol. 31 - Déc.

- LUBETZKI J.

  Pathologie et Biologie - 1966 - vol. 14. p. 584.

- ROBISON R and KING EJ.

Biochem. J. - 1931 - vol. 25 - p. 323

- SASSINE A et GARY-BOBO C.

J. de Physiologie - 1966 - vol 58 - p. 614.

o0o

AGEMP